

(51)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

C 07 D 239-46

C 07 D 413-04

lby
DT 25 03 136 A1

(11)

Offenlegungsschrift 25 03 136

(21)

Aktenzeichen: P 25 03 136.1

(22)

Anmeldetag: 27. 1. 75

(43)

Offenlegungstag: 31. 7. 75

(30)

Unionspriorität:

(32) (33) (31)

29. 1. 74 Frankreich 7402810

(54)

Bezeichnung:

5-Methylthiopyrimidine, die als antidiabetische und hypocholesterinämische Arzneimittel geeignet sind

(71)

Anmelder:

Produits Chimiques Ugine Kuhlmann, Paris

(74)

Vertreter:

Berg, W.J., Dipl.-Chem. Dr.rer. nat.; Staf, O., Dipl.-Ing.;
Schwabe, H.-G., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur. Dr.rer.nat.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

(72)

Erfinder:

Claverie, Jean-Marie; Mattioda, Georges; Enghien les Bains;
Millischer, Rene, Dr., Pringy (Frankreich)

IV AC 1 C 2 1 A

ORIGINAL INSPECTED

DR. BERG DIPL.-ING. STAPP
DIPL.-ING. SCHWABE DR. DR SANDMAIR
PATENTANWÄLTE
8 MÜNCHEN 86, POSTFACH 860245

2503136

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapp und Partner, 8 München 86, P.O. Box 860245

Ihr Zeichen
Your ref.

Unser Zeichen
Our ref.

8 MÜNCHEN 80
Mauerkircherstraße 45

27. JAN. 1975

Anwaltsakte 25 649

Be/Sch

PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN

Paris / Frankreich

"5-Methylthiopyrimidine, die als antidiabetische und hypcholesterinämische Arzneimittel geeignet sind"

Erfinder: Jean-Marie CLAVERIE
Georges MATTIODA
René MILLISCHER

Die vorliegende Erfindung betrifft Pyrimidine, die wegen ihrer hypoglykämischen und hypcholesterinämischen Eigenschaften als Arzneimittel geeignet sind.

E 150 M/Dossier 137.M

-2-

(089) 98 8272
98 7043
98 3310

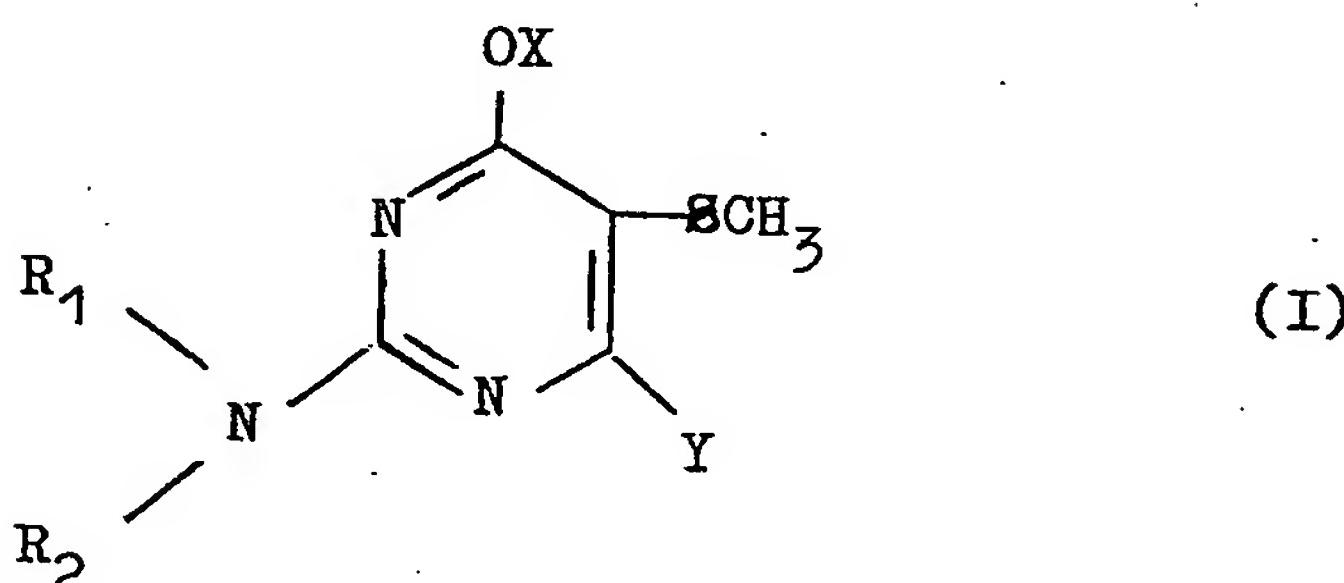
Telex: 0524560 BERG d

Banken: Bayerische Vereinsbank München 453 100
Hypo-Bank München 389 2623
Postcheck München 653 43-808

509831/0925

- 3 -
2

Diese 5-Methylthiopyrimidinderivate weisen die nachfolgende allgemeine Formel



auf, worin die Reste R_1 und R_2 gleich oder verschieden und Alkyl-, Benzyl-, oder Phenylreste sind, die gegebenenfalls substituiert sind oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthält, X eine Dialkylaminoalkyl- oder vorzugsweise eine R_3 -Gruppe ist, Y ein Chloratom, eine Alkoxy- oder Dialkylaminoalkoxygruppe oder vorzugsweise eine OR_4 -Gruppe ist, und die Reste R_3 und R_4 gleich oder verschieden und ein gesättigter Stickstoff-Heterozyklus, im besonderen die 4-N-Methylpiperidylgruppe sind.

Die Alkyl- oder Alkoxygruppen weisen im besonderen 1 bis 5 Kohlenstoffatome auf.

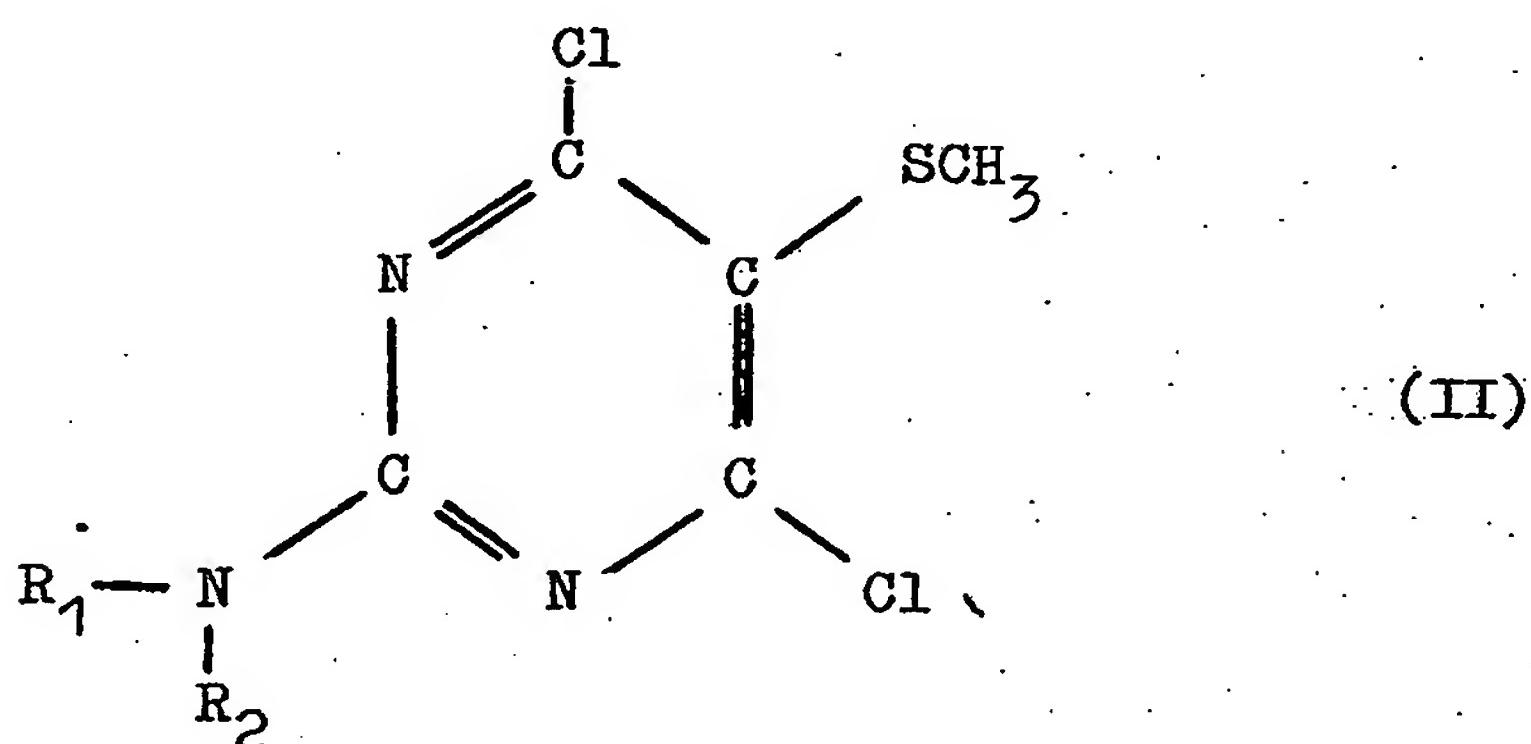
Der Heterozyklus, der die 2-Stellung des Pyrimidinkerns einnehmen kann, ist vorzugsweise gesättigt und das weitere Heteroatom, das er enthalten kann, ist beispielsweise Sauerstoff.

Die Phenylgruppe kann durch ein oder zwei Halogenatome,

- 3 -

Alkoxy- und/oder Trihalogenmethylgruppen substituiert sein, wobei die Gesamtzahl der Substituenten vorzugsweise 3 nicht überschreitet.

Die Verbindungen der Formel (I) können dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel



mit einem Alkohol der Formel X-OH im Überschuß, in Gegenwart von Kaliumkarbonat bei Temperaturen zwischen 50 und 140°C und vorzugsweise zwischen 60 und 130°C umsetzt, wobei die Reste X, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Nach einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann man das oben beschriebene Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Erfindung in zwei aufeinander folgenden Stufen durchführen. In der ersten Stufe bewirkt man die Substituierung von einem der zwei Chloratome des Pyrimidinrings in der Verbindung (II), wozu man diese Verbindung mit einem ersten Alkohol bei einer Temperatur zwi-

- 4 -

schen 50 und 90°C und vorzugsweise etwa 80°C behandelt.

In der zweiten Stufe unterwirft man das so erhaltene Derivat der Einwirkung eines zweiten Alkohols bei einer Temperatur zwischen 120 und 140°C und vorzugsweise etwa 130°C.

Das Verfahren zur Herstellung der Produkte der Formel (II) ist in der Französischen Patentanmeldung 73 24 875 vom 6. Juli 1973 beschrieben, worin die Reste R₁ und R₂ die gleichen Bedeutungen wie oben haben.

Die Verbindungen der Formel (I) sind neue Produkte.

Die nachfolgenden Beispiele, worin die Teile sich auf das Gewicht beziehen, es sei denn, daß dies anders angegeben ist, erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken. Die angegebenen Ergebnisse der centesimalen Analysen der Produkte liegen innerhalb der für die Verwendungszwecke geeigneten anerkannten Grenzen ($\pm 0,3\%$).

Beispiel 1

2-Diäthylamino-4.6-Di- CH_2)-N-methylpiperidyl-7-oxy-5-methylthiopyrimidin. Dihydrobromid-Monohydrat

In ein Reaktionsgefäß mit Rührwerk, Kühler und Thermometer führt man 50 Teile 1-Methyl-4-piperidinol und 15 Teile Kaliumkarbonat in Tablettenform ein. Man erhitzt auf 60°C und führt nach 15 Minuten 30 Teile 2-Di-

- 5 -

äthylamino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin in kleinen Mengen, um die Erwärmung zu begrenzen, unter Beibehaltung der Temperatur ein. Das Gemisch erhitzt man dann 3 Stunden auf 130°C. Nach Abkühlen bewirkt man eine Extraktion mit einem Äther/Wassergemisch. Die organische Phase wäscht man bis zur Neutralität, trocknet und verdampft sie. Man erhält ein Öl, das man in Alkohol löst und gibt 25 Vol. Teile 48%ige Bromwasserstoffsäure zu. Man fällt das gebildete Salz mit Äther aus. Nach Filtrieren und Waschen mit Äther kristallisiert man in Alkohol um. Schmelzpunkt (unter Zerfall): 230°C.

Beispiele 2 bis 8

Man arbeitet wie im Beispiel 1 mit denselben Molaranteilen, ersetzt aber das 2-Diäthylamino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin durch eines der folgenden Produkte:

- 2-N-Methylanilin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- 2-Morpholin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- 3'.4'-N-Methyldimethoxy-2-anilin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- 3'-N-Methyltrifluor-2-anilin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- 2-Piperidin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- 4'-N-Methylchlor-2-anilin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,

- 6 -

- 2-N-Methylbenzylamino-4.6-dichlor-5-methylthio-pyrimidin.

Man erhält entsprechend eine der folgenden Verbindungen:

Beispiel 2: 2-N-Methylanilin-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin-Dihydrobromid-Monohydrat

Schmelzpunkt: 253°C (unter Zerfall)

(umkristallisiert in Methanol)

Beispiel 3: 2-Morpholino-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin: (in Form der Base)

Schmelzpunkt: 144°C (umkristallisiert in Aceton)

Beispiel 4: (3'.4'-Dimethoxy)-2-N-methylanilino-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin (in Form der Base)

Schmelzpunkt: 124°C (umkristallisiert in einem Gemisch Äthanol-Wasser)

Beispiel 5: (3'-Trifluormethyl)-2-N-methylanilin-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin. Dihydrobromid-Hemihydrat

Schmelzpunkt: 206°C (umkristallisiert aus Äthanol)

- 7 -

Beispiel 6: 2-Piperidin-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin.Dihydrobromid-Monohydrat

Schmelzpunkt: 260°C (unter Zerfall)

(umkristallisiert aus einem Methanol-Äthergemisch)

Beispiel 7: (4'-Chlor)-2-N-methylanilin-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin.Dihydrobromid (Dihydrat)

Schmelzpunkt: 270°C (umkristallisiert aus Methanol)

Beispiel 8: 2-N-Methylbenzylamino-4.6-di-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin.Dihydrobromid-Äthanolat

Schmelzpunkt: 228°C unter Zerfall (umkristallisiert aus Äthanol)

Beispiel 9

2-Diäthylamino-4-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthio-6-chlorpyrimidin.Hydrobromid

Man erhitzt das Gemisch von 30 Teilen 1-Methyl-4-piperidinol und 6,6 Teilen Kaliumcarbonat bei 60°C.

Nach 15 Minuten führt man langsam 26,6 Teile 2-Diäthylamino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin ein, wobei man die Temperatur bei 60°C hält. Man erhitzt das Gemisch

- 8 -

3 Stunden bei 80°C und bewirkt dann nach Abkühlen eine Extraktion mittels Äther und Wasser; die Ätherphase wäscht man bis zur Neutralität, trocknet und verdampft sie bis zur Trockne.

Man erhält ein Öl, das man in Alkohol löst. Man gibt 12 Vol. Teile 48%ige Bromwasserstoffsäure zu und fällt das gebildete Salz mit Äther aus. Nach Umkristallisation in einem Alkohol/Äthergemisch erhält man einen Schmelzpunkt von 182°C.

Beispiel 10

2-Morpholino-4-(4'-N-methylpiperidyl)oxy-5-methylthio-6-chlorpyrimidin

Man arbeitet wie im Beispiel 9 mit gleichen Molaranteilen wie in diesem Beispiel, ersetzt aber das Pyrimidinderivat durch 2-Morpholino-4,6-dichlor-5-methylthiopyrimidin und erhält das oben angegebene Produkt in Form der Base nach Umkristallisation in Äthylacetat. Schmelzpunkt: 125°C.

Beispiel 11

2-Diäthylamino-4-(4'-N-methylpiperidyl)oxy-5-methylthio-6-methoxypyrimidin.Hydrobromid

Man gibt in einen Autoklaven 30 Teile 2-Diäthylamino-4-(4'-N-methylpiperidyl)oxy-5-methylthio-6-chlor-

- 9 -

pyrimidin, erhalten wie in Beispiel 9, 200 Vol. Teile Methanol und 7 Teile Kaliumcarbonat. Man erhitzt 3 Stunden auf 130°C, filtriert nach Abkühlen das Kaliumchlorid ab, verdampft das Lösungsmittel, bewirkt eine Extraktion mittels Äther und Wasser, mischt bis zur Neutralität, trocknet die organische Phase und konzentriert zur Trockne.

Man erhält ein Öl, das man in Form des Salzes in Methanol mit Hilfe von gasförmigem Bromwasserstoff isoliert. Dann kristallisiert man in Äthylacetat um. Schmelzpunkt: 186°C.

Beispiel 12

2-Morpholino-4-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthio-(2'-N.N-diisopropylamino)-6-äthoxypyrimidin.Dihydrobromid-Dihydrat

In einen Reaktor führt man 50 Teile N.N-Diisopropylaminoäthan und 7 Teile Kaliumcarbonat ein und erhitzt ihn auf 60°C. Nach 15 Minuten führt man 33 Teile 2-Morpholino-4-(4')-N-methylpiperidyl7-oxy-5-methylthio-6-chlorpyrimidin, erhalten wie in Beispiel 10, ein und erhitzt das Gemisch 3 Stunden bei 130°C. Nach Abkühlen bewirkt man mehrere Extraktionen mit Äther und bicarboniertem Wasser, wäscht die organische Phase mit Wasser bis zur Neutralität, trocknet und konzentriert.

Man erhält ein Öl, das man in Form des Salzes in Methanol mit Hilfe von gasförmigem Bromwasserstoff isoliert. Dann kristallisiert man in Äthylacetat um. Schmelzpunkt: 186°C.

nol mit Hilfe von gasförmigem Bromwasserstoff kristallisiert. Man kristallisiert in Isopropanol um; Schmelzpunkt: 150°C.

Beispiel 13

2-N-Methylanilino-4.6-di-(β' -N.N-dimethylamino)-propyl-7-oxy-5-methylthiopyrimidin. Dihydrobromid

In ein Reaktionsgefäß führt man 40 Teile N.N-Dimethylaminopropanol und 13 Teile Kaliumcarbonat ein, erhitzt das Gemisch auf 80°C, gibt dann 30 Teile N-Methyl-2-anilino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin zu und erhitzt auf 130°C während 4 Stunden.

Nach Abkühlen bewirkt man eine Äther-Wasserextraktion, wäscht mit Wasser, trocknet und konzentriert. Man erhält ein Öl, das man in Alkohol löst, gibt dann 24 Vol.Teile 48%ige Bromwasserstoffsäure zu und fällt mit Äther aus.

Nach Umkristallisieren in einem Alkohol-Äthergemisch erhält man einen Schmelzpunkt von 151°C.

Beispiele 14 und 15

Man arbeitet wie im Beispiel 13 mit den gleichen Molaranteilen, ersetzt aber das Pyrimidinderivat durch eines der nachfolgenden Pyrimidinderivate:

- 2-Morpholino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
 - 2-Diäthylamino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin,
- und erhält entsprechend:

- 11 -

Beispiel 14: 2-Morpholino-4.6-di-(3'-N.N-dimethyl-
amino)-propyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin.

Dihydrobromid,

Schmelzpunkt: 195°C (umkristallisiert in
 einem Äthanol-Äthylacetatgemisch)

Beispiel 15: 2-Diäthylamino-4.6-di-(3'-N.N-dimethyl-
amino)-propyl7-oxy-5-methylthiopyrimidin.

Dihydrobromid

Schmelzpunkt: 186°C (umkristallisiert aus
 einem Äthanol-Äthergemisch)

Beispiel 16

2-Diäthylamino-4.6-di-(2'-N.N-dimethylamino)-äthyl7-
oxy-5-methylthiopyrimidin. Dihydrobromid

Man arbeitet in analoger Weise wie im Beispiel 15, er-
 setzt aber das N.N-Dimethylaminopropanol durch N.N-Di-
 methylaminoäthanol und kristallisiert dann in Alkohol
 um. Schmelzpunkt: 230°C.

Beispiel 17

2-Diäthylamino-4.6-di-(2'-N.N-diisopropylamino)-äthyl7-
oxy-5-methylthiopyrimidin. Dihydrobromid

Man löst in der Wärme 16 Teile Kaliumcarbonat in 45
 Teilen N.N-Diisopropylaminoäthanol, gibt dann 27 Teile
 2-Diäthylamino-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin zu,

arbeitet dann in analoger Weise wie im Beispiel 13, bewirkt aber darüberhinaus eine Extraktion mit Äther und bicarboniertem Wasser, um dann schließlich N.N-Diisopropylaminoäthanol im Überschuß zu entfernen. Dann kristallisiert man in Methanol um; Schmelzpunkt 146°C.

Beispiel 18

N-Methyl-2-p-toluidin-4-(2'-N.N-diisopropylamino)-äthoxy-5-methylthio-6-chlorpyrimidin.Hydrobromid

Man löst in der Wärme 5,7 Teile Kaliumcarbonat in 40 Teilen N.N-Diisopropylaminoäthanol, führt dann, wobei man die Temperatur auf 60°C, 27 Teile N-Methyl-2-p-toluidin-4.6-dichlor-5-methylthiopyrimidin ein und erhitzt 3 Stunden bei 80°C.

Nach Abkühlen bewirkt man eine Extraktion mittels Äther und bicarboniertem Wasser, wäscht mit Wasser, trocknet und konzentriert zur Trockne. Man erhält ein Öl, das man in Methanol mit Hilfe von Bromwasserstoffsaure zum Aussalzen bringt. Umkristallisiert in Äthylacetat; Schmelzpunkt 140°C.

Beispiel 19

2-N-Methylanilino-4-(2'-N.N-diisopropylamino)-äthoxy-5-methylthio-6-chlorpyrimidin.Hydrobromid

Man arbeitet wie im Beispiel 18 mit den gleichen Molaranteilen, ersetzt aber das Pyrimidinderivat durch 2-N-

- 13 -

Methylanilino-4,6-dichlor-5-methylthiopyrimidin und kristallisiert in einem Äthanol/Äthergemisch um. Schmelzpunkt: 132°C.

Beispiel 20

N-Methyl-2-p-toluidin-4,6-di- $\backslash(4')$ -N-methylpiperidyl $\backslash 7$ -oxy-5-methylthiopyrimidin.Dihydrobromid (Dihydrat)

Man arbeitet wie im Beispiel 1 mit den gleichen Molaranteilen, ersetzt aber das Pyrimidinderivat durch N-Methyl-p-toluidin-4,6-dichlor-5-methylthiopyrimidin als Ausgangssubstanz und erhält N-Methyl-p-toluidin-4,6-di- $\backslash(4')$ -N-methylpiperidyl $\backslash 7$ -oxy-5-methylthiopyrimidin.Dihydrobromid; Schmelzpunkt 265°C (umkristallisiert in Äthanol).

Toxikologische Eigenschaften

Die akute Toxizität der Verbindungen der Erfindung wurden bei Mäusen CD 1 (Charles RIVER) intravenös und oral untersucht. Die LD 50-Werte, errechnet nach dem cumulativen quantitativen Verfahren von REED J.J. und MUENCH, H. Am. J. Hyg., 27, 493 (1938) sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

Produkt von Bei- spiel	Akute Toxizität bei Mäusen LD 50 mg/kg	
	i.v.	p.o.
1	50	etwa 600
2	56	etwa 600
3	53	580
4	65	etwa 600
5	87	über 900
6	79	etwa 800
7	-	etwa 675
8	42	etwa 600
9	59	etwa 525
10	-	etwa 270
11	52	etwa 400
12	50	etwa 800
13	31	etwa 600
14	56	etwa 600
15	35	über 900
16	29	etwa 600
17	46	etwa 675
18	130	atox. 900
19	unlöslich	atox. 900
20	-	etwa 600

- 15 -

Insgesamt sind die Produkte der Erfindung gering toxisch bei Mäusen, da, oral verabfolgt, bestimmte Verbindungen bei Dosierungen mit 900 mg/kg atoxisch sind und die anderen LD 50-Werte zwischen 270 und mehr als 900 mg/kg aufweisen, während bei intravenöser Verabfolgung die LD 50-Werte sich zwischen 29 und 130 mg/kg bewegen.

Pharmakologische Eigenschaften

1. Hypoglykämische Eigenschaften:

Die hypoglykämischen Eigenschaften wurden bei männlichen Ratten CD (Charles RIVER) mit einem Gewicht von 200 bis 250 g untersucht, deren Glykämie nach 4 Tagen nach täglicher oraler Behandlung überprüft wurde. Der Blutzucker wurde nach dem Verfahren von HOFFMAN, W.S. -J.Biol.Chem., 120, 51 (1937) bestimmt. Verwendet wurden Gruppen von 10 Ratten und die hypoglykämische Aktivität wurde ausgedrückt durch die Änderung in % der durchschnittlichen Glykämie der behandelten Tiere im Verhältnis zu Kontrolltieren. Danach bestimmt man den statistischen Wert des Unterschieds durch die Untersuchung des Koeffizienten "t" nach STUDENT. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

-16-

Produkt von Bei- spiel	<u>Hypoglykämische Aktivität bei Ratten</u>	
	Dosis mg/kg p.o.	Anderung der Glykämie in % gegenüber Kontrolltieren
1	300	- 38+++
2	300	- 20+
3	300	- 17+++
4	100	- 13+++
5	100	- 13+++
6	100	- 18+++
8	300	- 40+++
9	100	- 19+++
11	30	- 11+++
12	300	- 29+++
16	300	- 26+++
17	100	- 15+++
18	300	- 33+++
19	300	- 26+++

Bedeutung der Änderungen:

- + = Unterschied kennzeichnend für $p = 0,05$
- ++ = " " " $p = 0,01$
- +++ = " " " $p = 0,001$

Der größte Teil der Substanzen weist kräftige hypoglykämische Eigenschaften auf, im besonderen die Verbindungen der Beispiele 1, 8, 12, 18, 16 und 19.

2. Hypolipämische Eigenschaften

Die hypolipämischen Eigenschaften der Produkte der Erfindung wurden bei Ratten CD (Charles RIVER) bei oraler Verabfolgung untersucht. Die Tiere, aufgeteilt in Gruppen zu je 10, wurden täglich mittels Schlundsonde ent-

- 17 -

weder 4 oder 7 aufeinander folgende Tage behandelt.

4 Stunden nach der letzten Verabfolgung wurden die Ratten getötet und ihr Blut gesammelt. Es wurden danach die folgenden Bestimmungen vorgenommen:

- Cholesterinämie = Verfahren von LEVINE, J. und ZAK, B. Clin. Acta, 10, 381 (1964)
- Triglyceridämie = Verfahren von KESSLER, G. und LEDERER, H. in "Automation in Analytical Chemistry". SKEGGS, L.T. Ed., New York (1965) Seite 341
- Phosphorlipämie = Verfahren von DELSAL und GADJOS nach LECOQ, R. Manuel d'Analyses Medicale. Ed. G. DOIN, Paris (1962), Seite 651.

Die Wirksamkeit der Substanzen wurden in der Weise bewertet, daß man den Prozentsatz der Änderung der mittleren Werte der lipämischen Parameter der behandelten Tiere im Verhältnis zu denen von Kontrolltieren errechnet, die nur den Verabfolgungsträger erhalten haben und man bestimmt erforderlichenfalls die statistischen Werte der erhaltenen Unterschiede. Im Hinblick auf die Phosphorlipide wurden die Dosierungen vorgenommen bezüglich der vereinten Seren einer jeden Behandlungsgruppe.

Die nachfolgende Tabelle faßt die erhaltenen Ergebnisse zusammen:

Produkt von Bei- spiel	<u>Änderungen in % gegenüber den Kontrolltieren</u>					
	<u>Nach 4 Tagen Behandlung</u>		<u>Nach 7 Tagen Behandlung</u>			
	Dosis mg/kg p.o.	Choleste- rinämie	Dosis mg/kg p.o.	Choleste- rinämie	Trigly- cerid-	Phos- phor- lipämie
2	300	-31 ⁺⁺⁺	-	-	-	-
3	50	-33 ⁺⁺⁺				
	200	-53 ⁺⁺⁺	200	-60 ⁺⁺⁺	-84 ⁺⁺⁺	-65
	300	-50 ⁺⁺⁺				
6	100	-32 ⁺⁺⁺	-	-	-	-
15	300	-21 ⁺⁺⁺	-	-	-	-
17	100	-22 ⁺⁺⁺	-	-	-	-

⁺⁺⁺ = Unterschied kennzeichnend für p = 0,001

Die Verbindungen dieser Beispiele weisen insgesamt kräftige hypocholesterinämische Eigenschaften auf. Weiterhin weist die von Beispiel 3 hypolipämische Eigenschaften auf, die schon bei schwachen Dosierungen zu erkennen sind und sich auf Cholesterin, Triglyceride und Phosphorlipoide erstrecken.

3. Spasmolytische Wirksamkeit

Die spasmolytische Wirksamkeit wird mit Hilfe des Verfahrens von MAGNUS, R. - Arch. Ges. Physiol., 102, -123 (1904) bei dem isolierten Duodenum von Ratten nachgewiesen. Die neurotropen Spasmolytika inhibieren die durch Acetyl-

cholin provozierten Kontraktionen des Organs, während die Musculotropen die durch Baryumchlorid hervorgerufenen Spasmen vereiteln. Die 50%igen Wirkungskonzentrationen, CE 50, ausgedrückt in mg/l, sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

Produkt von Beispiel	Spasmolytische Aktivität auf den isolierten Duodenum von Ratten CE 50 mg/l	
	Neurotrope (gegenüber Acetyl- cholin)	Musculotrope (gegenüber Ba Cl ₂)
2	8	1,3
4	2	4
5	3	2
6	4,8	10
8	7,7	1,3
9	0,50	0,55
11	1,7	0,60
13	über 10	3,5
15	3,1	7,2
17	2,8	1,1
18	0,14	0,15

Die Produkte der Erfindung weisen interessante sowohl neurotrope als auch musculotrope spasmolytische Eigenschaften auf. Hinsichtlich der Neurotropenaktivität sind die Produkte der Beispiele 18, 9, 11, 4, 17, 5 und 15 hervorzuheben und bei den Produkten der Beispiele 18,

- 20 -

9, 11, 17 und 8 und 2 Wirkungen des musculotropen Typs zu bemerken sind.

4. Coronardilatorische Eigenschaften

Das Verfahren des isolierten Herzens von Kaninchen nach LANGENDORFF, modifiziert von ANDERSON, F.E. - J. Pharmacol. Exp. Therap., 91, 135, (1948) ermöglicht, die Produkte auf coronardilatorische Eigenschaften zu untersuchen. Bei dieser Untersuchung enthält die Herzperfusionsflüssigkeit 0,5 UI/l Posthypophyse und die Verabfolgungen erfolgen unmittelbar durch Injektion mit 1 ml/Minute in Höhe des Aortaeingangs. Die Ergebnisse sind in Gew.% Änderung des Coronardurchflusses nach Übergießen mit dem zu prüfenden Produkt in Bezug auf den Anfangsdurchfluß angegeben.

Produkt von Beispiel	Coronardilatorische Wirkung	
	Dosis in mg/ml	Erhöhung des Coronardurch- flusses in %
1	0,010	+ 17
	0,100	+ 20
9	0,010	+ 20
	0,030	+ 64
	0,100	+ 116
11	0,010	+ 14
	0,100	+ 68
13	0,010	+ 19
	0,100	+ 147
18	0,003	+ 33
	0,010	+ 76

Die Produkte der Beispiele 18, 9 und 13 weisen im besonderen interessante coronardilatorische Wirkungen auf.

5. Analgetische Wirksamkeit

Die analgetische Wirksamkeit wurde durch abdominale Spasmen überprüft, die bei Mäusen durch intraperitoneale Injektion von 2-Phenyl-1,4-benzochinon nach SIEGMUND, E., CADMUS, R. und LU, G. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957) hervorgerufen wurden.

Die nachfolgende Tabelle liefert die AD 50 (aktive Dosis), die mit Produkten der Erfindung erhalten wurden:

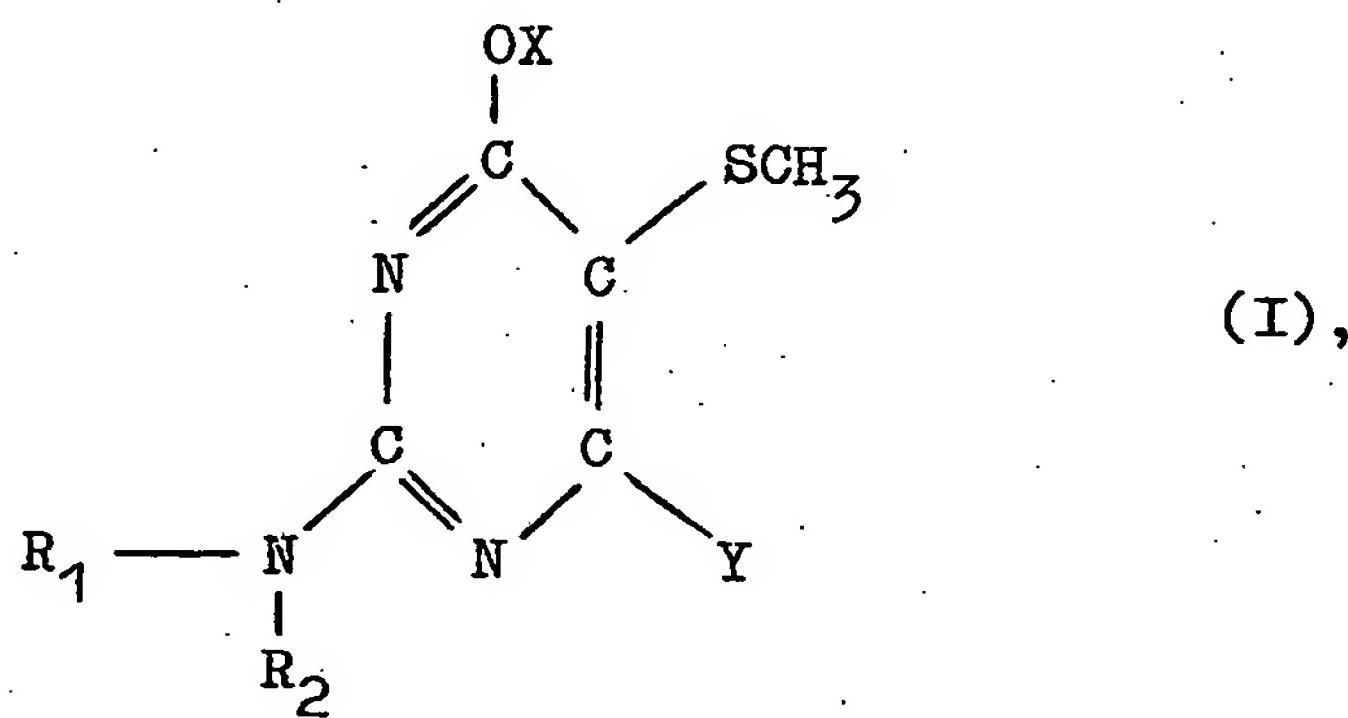
<u>Produkt von Beispiel</u>	<u>Analgetische Wirksamkeit bei Mäusen - AD 50 mg/kg p.o.</u>
18	140
19	65
20	100

Therapeutische Anwendung

Die Produkte der Erfindung und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze können bei der Humantherapie als hypoglykämische und antidiabetische, als hypolipämische, als musculotrope und neurotrope spasmolytische, als vasodilatorische und im besonderen coronardilatorische und als analgetische Mittel verwendet werden.

Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Kachetten, Suppositorien, injizierbaren Ampullen, Tropfen usw. in Dosierungseinheiten, entsprechend den Formen und Verbindungen, zwischen 10 und 500 mg, nach einer täglichen Posologie von 50 bis 2500 mg, verabfolgt werden.

Zusammenfassend betrifft die Erfindung eine Verbindung der Formel



worin die Reste R₁ und R₂ gleich oder verschieden und Alkyl-, Benzyl- oder Phenylgruppen sind, die gegebenenfalls substituiert sind oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthält, X eine Dialkylaminoalkyl- oder vorzugsweise eine R₃-Gruppe, Y ein Chloratom, eine Alkoxy- oder Dialkylaminoalkoxygruppe oder vorzugsweise eine OR₄-Gruppe ist und die Reste R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und einen gesättigten Stickstoffheterozyklus, im besonderen die 4-N-Methylpiperidylgruppe sind, sowie Arzneimittel, die besonders geeignet sind durch

- 22 -

23

ihre hypoglykämische, hypolipämische, spasmolytische, coronardilatorische und analgetische Eigenschaft, wobei sie eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure umfassen.

-Patentansprüche-

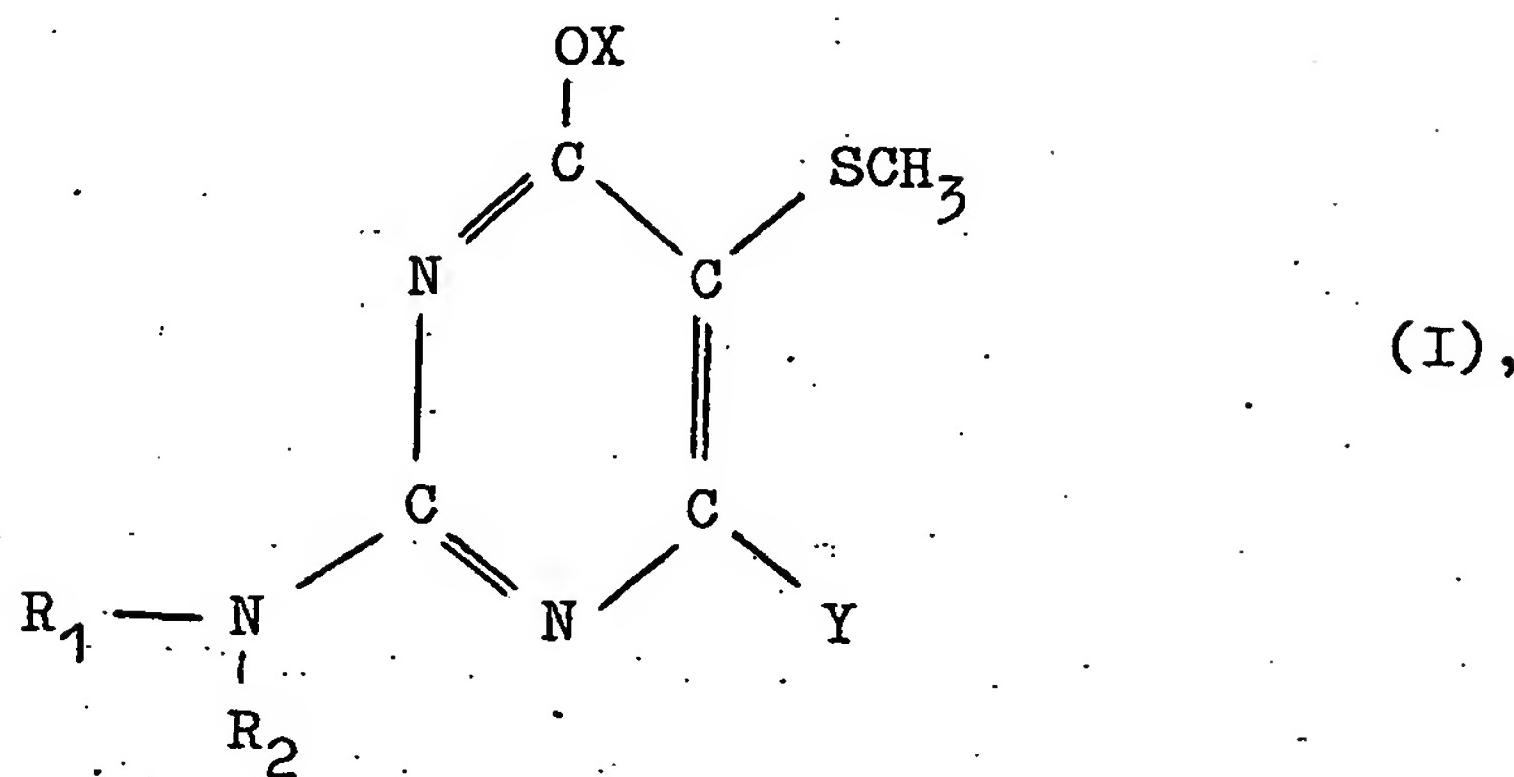
-23-

509831/0925

- 23 -
24

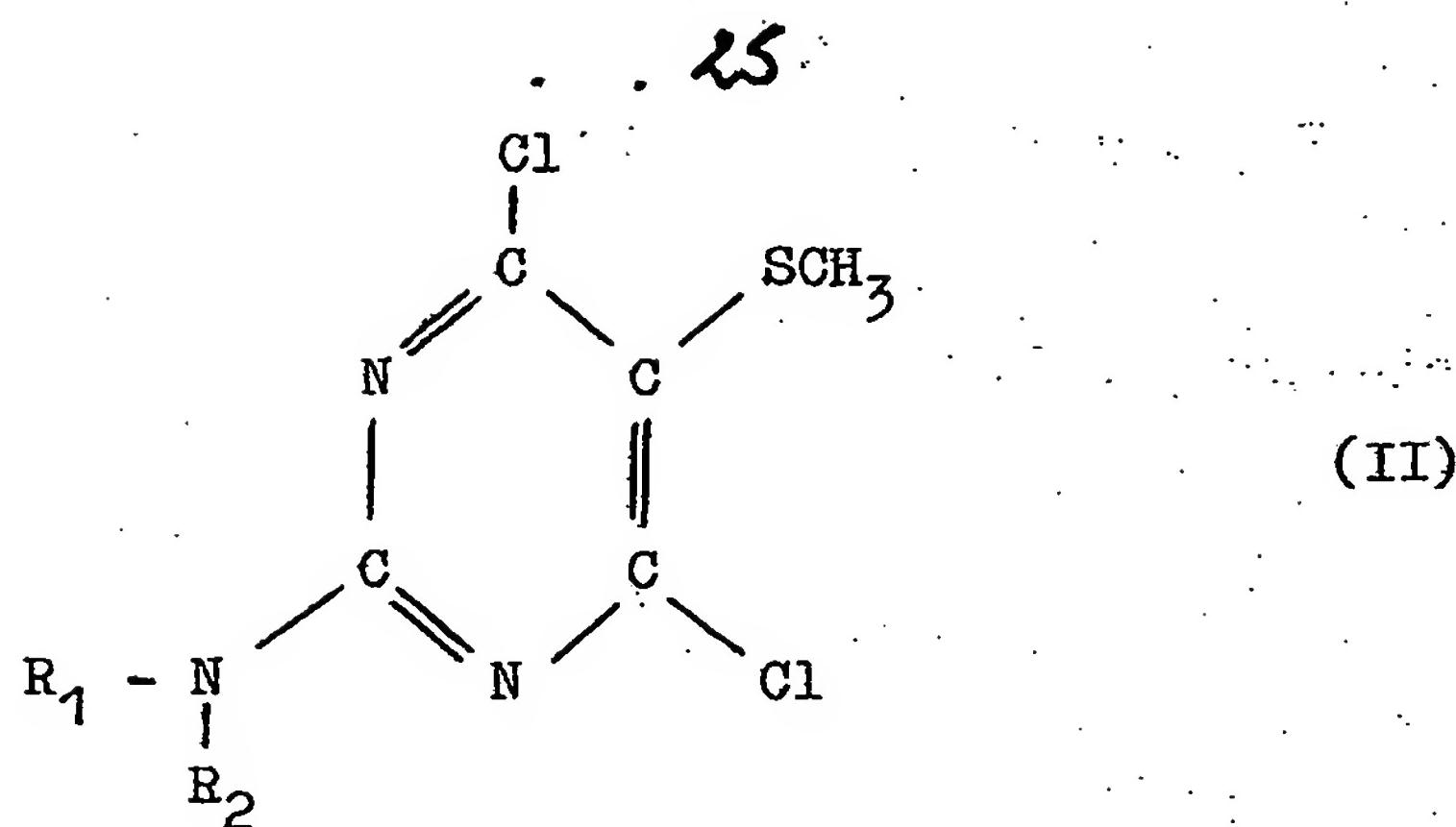
P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Verbindung der Formel



worin die Reste R_1 und R_2 gleich oder verschieden und Alkyl-, Benzyl-, oder Phenylgruppen sind, die gegebenenfalls substituiert sind oder mit dem Stickstoffatom einen Heterozyklus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom enthält, X eine Dialkylaminoalkyl- oder vorzugsweise eine R_3 -Gruppe, Y ein Chloratom, eine Alkoxy- oder Dialkylaminoalkoxygruppe oder vorzugsweise eine OR_4 -Gruppe ist, und die Reste R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und einen gesättigten Stickstoffheterozyklus, im besonderen die 4-N-Methyl-piperidylgruppe sind.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



mit einem Überschuß Alkohol der Formel X-OH in Gegenwart von Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 50 und 140°C und vorzugsweise zwischen 60 und 130°C umgesetzt, wobei in der Formel X, R₁ und R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

3. Arzneimittel, besonders geeignet durch ihre hypoglykämische, hypolipämische, spasmolytische, coronardilatorische und analgetische Eigenschaft, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder ein Salz dieser Verbindung mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure enthalten.

PATENT SPECIFICATION

(11) 1 495 665

1 495 665

- (21) Application No. 3579/75 (22) Filed 28 Jan. 1975
 (31) Convention Application No. 7 402 810
 (32) Filed 29 Jan. 1974 in
 (33) France (FR)
 (44) Complete Specification published 21 Dec. 1977
 (51) INT CL² C07D 239/46; A61K 31/505; C07D 401/00, 413/00
 (C07D 401/00, 295/14) (C07D 413/00, 211/46, 239/46)

(52) Index at acceptance

C2C 1532 1562 1600 215 220 226 22Y 246 247 250 251 252
 255 25Y 28X 29X 29Y 30Y 311 313 31Y 323 32Y 337
 338 364 36Y 373 37Y 464 614 620 624 630 634 640
 650 660 670 672 680 694 790 79Y QM RM

(72) Inventors JEAN-MARIE CLAVERIE, GEORGES MATTIODA
 and RENE MILLISCHER



(19)

(54) IMPROVEMENTS IN AND RELATING TO PYRIMIDINES

(71) We, PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN, a French body corporate, of 25 boulevard de l'Amiral Bruix, Paris 16ème, France, do hereby declare the invention, for which we pray that a patent may be granted to us, and the method by which it is to be performed, to be particularly described in and by the following statement:

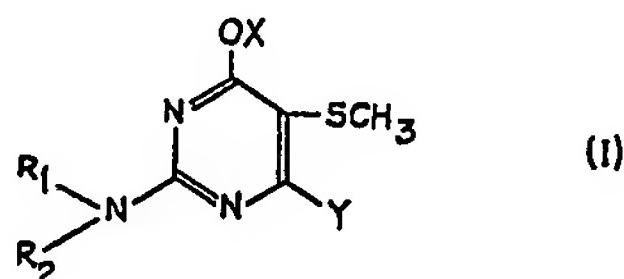
5

5

The present invention relates to new pyrimidines which may be used as medicaments for their hypoglycemic and hypocholesterolic properties.

According to the present invention pyrimidines are provided of the following general formula:

10



10

in which R₁ and R₂ may be the same or different and represent alkyl, benzyl or substituted or unsubstituted phenyl groups, or form with the nitrogen atom a heterocyclic group possibly comprising another hetero-atom, X is a dialkylamino-alkyl group or preferably R₃, Y is a chlorine atom, an alkoxy or dialkylamino-alkoxy group or preferably OR₄, R₃ and R₄ being the same or different and representing a saturated nitrogen containing heterocyclic group, more particularly the N-methyl-4-piperidyl group. The invention includes salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids such as hydrobromides, hydrochlorides, sulphates, phosphates, citrates, succinates, fumarates, maleates or methanesulphates. The invention also includes medicaments comprising a compound of formula I, or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

15

15

20

20

The preferred alkyl and alkoxy groups are those containing 1 to 5 carbon atoms.

25

25

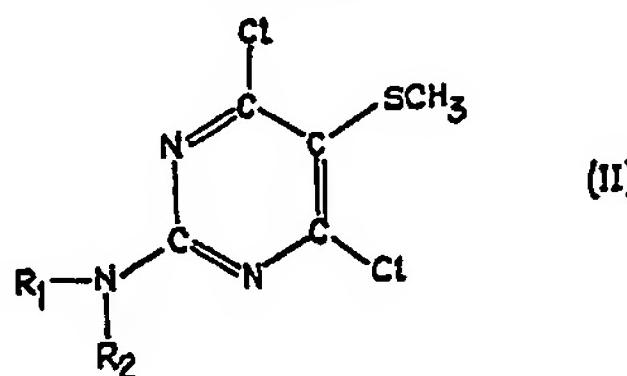
The heterocyclic group which may substitute the 2 position of the pyrimidine nucleus is preferably saturated and the other hetero-atom which it may contain is, for example, oxygen.

30

30

The phenyl group may be substituted for example by one or two halogen atoms, or alkoxy or trihalo-methyl groups, the total number of substituents preferably not exceeding 3.

Compounds of the formula (I) may be prepared for example by reacting a compound of the formula:



with an excess of alcohol of the formula X—OH in the presence of caustic potash at a temperature of from 50°C. to 140°C. and preferably from 60°C. to 130°C., X, R₁ and R₂ having the same significance as above.

This one stage process is not applicable for the preparation of compounds where OX is different from Y and Y is other than chlorine since in this case it is necessary to use two different alcohols. In this embodiment of the invention, the preparation of the compounds of the invention may be carried out according to the process described above, operating in two successive stages. In a first stage the substitution of one of the two chlorine atoms of the pyrimidine ring in the compound (II) is effected by treating this compound with a first alcohol at a temperature of from 50°C. to 90°C. and preferably about 80°C. In a second stage the derivative thus obtained is subjected to the action of a second alcohol at a temperature of from 120°C. to 140°C. and preferably at about 130°C.

The process of synthesising the products of formula (II) is described in U.K. Patent Specification No. 1,450,211 (42867/73).

The invention is illustrated by the following Examples in which the parts are parts by weight unless the contrary is stated. The percentage analyses of the products thus described have given results within the accepted suitable limits ($\pm 0.3\%$).

Example 1.

The dihydrobromide monohydrate of 2 - diethylamino - 4,6 - di - (N - methyl - 4 - piperidyloxy)-5-methyl-thio-pyrimidine

50 parts of 1-methyl-4-piperidinol and 15 parts of caustic potash tablets are introduced into a reactor provided with a stirrer, a condenser and a thermometer. The mixture is heated to above 60°C. and after 15 minutes 30 parts of 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are introduced in small quantities while the temperature is maintained so as to limit the heating. The mixture is then heated at 130°C. for 3 hours. After cooling, the product is extracted with an ether/water mixture. The organic phase is washed until neutral, dried and evaporated. An oil is obtained which is dissolved in the alcohol and 25 parts by volume of 48% hydrobromic acid are added. The salt formed is precipitated with ether. After filtering and washing with ether it is recrystallised in alcohol. M.p. (with decomposition) 230°C.

Examples 2 to 8.

The process is operated as in Example 1 with the same molar proportions but replacing the 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine by one of the following substances:

- 2-(N-methylanilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-morpholino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-3,4-dimethoxy-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-3-trifluoro-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-piperidino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-4-chloro-anilino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
- 2-(N-methyl-N-benzylamino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine.

The following compounds are respectively obtained:

Example 2.

Dihydrobromide monohydrate of 2-(N-methylanilino)-4,6-di[N-methyl-4-piperidyloxy]-5-methylthiopyrimidine. M.p.: 253°C. with decomposition (recrystallised in methanol).

Example 3.

2-Morpholino-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine (in the form of the base). M.p.: 144°C. (recrystallised from acetone).

Example 4.

2-(N-methyl-3,4-dimethoxy-anilino)-4,6-di[N - methyl - 4 - piperidyloxy - 5 - methylthiopyrimidine (in the form of the base). M.p.: 124°C. (recrystallised from an ethanol-water mixture).

5

Example 5.

Dihydrobromide, hemihydrate of 2-(N-methyl-3-trifluoromethyl-anilino)-4,6-di[N-methyl-4-piperidyloxy]-5-methylthio-pyrimidine. M.p. 206°C. (recrystallised from ethanol).

5

10

Example 6.

Dihydrobromide, monohydrate of 2-piperidino-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p.: 260°C. with decomposition (recrystallised from a methanol-ether mixture).

10

15

Example 7.

Dihydrobromide of 2-(N-methyl-4-chloroanilino)-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine (dihydrate). M.p.: 270°C. (recrystallised from methanol).

15

20

Example 8.

Dihydrobromide, ethanolate of 2-(N-methyl-N-benzylamino)-4,6-di-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p.: 228°C. with decomposition (recrystallised from ethanol).

20

30

Example 9.

Hydrobromide of 2 - diethylamino - 4 - N - methyl - 4 - piperidyloxy) - 5 - methylthio-6-chloro-pyrimidine

A mixture of 30 parts of 1-methyl-4-piperidinol and 6.6 parts of caustic potash is heated to about 60°C. After 15 minutes 26.6 parts of 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are slowly introduced while maintaining the temperature at about 60°C. The mixture is heated for three hours at 80°C. After cooling, it is extracted with ether and water, and the ethereal phase is washed until neutral, dried and evaporated to dryness.

25

An oil is obtained which is dissolved in alcohol, and 12 parts by volume of 48% hydrobromic acid are added and the salt formed is precipitated with ether. It is recrystallised from an alcohol/ether mixture. M.p. 182°C.

30

35

Example 10.

2-Morpholino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine

The operation is as in Example 9 with the same molar proportions as in that Example, but on replacing the pyrimidine derivative by 2-morpholino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine. The above product is obtained in the form of the base after recrystallisation from ethyl acetate. M.p.: 125°C.

35

40

Example 11.

Hydrobromide of 2-diethylamino - 4 - (N - methyl - 4 - piperidyloxy) - 5 - methylthio-6-methoxy-pyrimidine

40

45

30 parts of 2-diethylamino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine obtained as in Example 9 are placed in an autoclave with 200 parts by volume of methanol and 7 parts of caustic potash. The mixture is heated for three hours at 130°C. After cooling, the potassium chloride is filtered off, the solvent is evaporated, and the product is extracted with ether and water, and is washed until neutral, and the organic phase is dried and evaporated to dryness.

45

50

An oil is obtained which is isolated in the form of a salt in methanol by means of gaseous hydrogen bromide, and is then crystallised from ethyl acetate. M.p.: 186°C.

50

Example 12.

Dihydrobromide dihydrate of 2 - morpholino - 4 - (N - methyl - 4 - piperidyloxy) - 5 - methylthio-6-(2-N,N-diisopropylamino-ethoxy)-pyrimidine

55

50 parts of N,N-diisopropyl-aminoethanol and 7 parts of caustic potash are introduced into a reactor and heated to about 60°C. After 15 minutes 33 parts of the 2-morpholino-4-(N-methyl-4-piperidyloxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine obtained in Example 10 are introduced and the mixture is heated for three hours at 130°C. After cooling, several extractions are effected with ether and water

55

containing bicarbonate, and the organic phase is washed with water until neutral, dried and concentrated.

An oil is obtained which is isolated in the form of the salt in methanol by means of gaseous hydrogen bromide. It is recrystallised from isopropanol. M.p. 150°C.

5

Example 13.

Dihydrobromide of 2 - (N - methylanilino) - 4,6 - di - (3 - N,N - dimethylamino - propoxy)-5-methylthio-pyrimidine.

10 parts of N,N-dimethylaminopropanol and 13 parts of caustic potash are placed in a reactor, and the mixture is heated to about 80°C. Then 30 parts of 2-(N-methylanilino)-4,6-dichloro-5-methylpyrimidine are added and the mixture is heated at 130°C. for 4 hours.

10

After cooling, the product is extracted with ether-water, and the extract washed with water, dried and concentrated. An oil is obtained which is dissolved in alcohol and 24 parts by volume of 48% hydrogen bromide are added and the product is precipitated with ether, and then recrystallised from an alcohol-ether mixture. M.p. 151°C.

15

Examples 14 and 15.

20 On operating as in Example 13 with the same molar proportions but replacing the pyrimidine derivative by one of the following pyrimidine derivatives:
 — 2-morpholino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
 — 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine,
 there are respectively obtained:

20

Example 14.

25 The dihydrobromide of 2-morpholino-4,6-di-(3-N,N-dimethylamino-propoxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p. 195°C. (recrystallised from an ethanol-ethyl acetyl mixture).

25

Example 15.

30 Dihydrobromide of 2-diethylamino-4,6-di-(3-N,N-dimethylamino-propoxy)-5-methylthio-pyrimidine. M.p. 186°C. (recrystallised from an ethanol-ether mixture).

30

Example 16.

35 Dihydrobromide of 2 - diethylamino - 4,6 - di - (2 - N,N - dimethylamino-ethoxy)-5-methylthio-pyrimidine
 The operation is in a manner analogous to that of Example 15 but the N,N-dimethylaminopropanol is replaced by N,N-dimethylaminoethanol, then recrystallisation from alcohol. M.p. 230°C.

35

Example 17.

40 Dihydrobromide of 2 - diethylamino - 4,6 - di - (2 - N,N - diisopropylamino-ethoxy)-5-methylthio-pyrimidine

40

16 parts of caustic potash are dissolved in the hot in 45 parts of N,N-diisopropylaminoethanol. Then 27 parts of 2-diethylamino-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are added. The process is then carried out in a way analogous to that of Example 13, but in addition an extraction with ether and bicarbonate water is effected in order to eliminate the excess of N,N-diisopropylaminoethanol. The product is then recrystallised from methanol. M.p. 146°C.

45

Example 18.

Hydrobromide of 2 - (N - methyl - p - toluidino) - 4 - (2 - N,N - diisopropylamino-ethoxy)-5-methylthio-6-chloro-pyrimidine.

50

5.7 parts of caustic potash are dissolved in the hot in 40 parts of N,N-diisopropylaminoethanol. Then 27 parts of 2-(N-methyl-p-toluidino)-4,6-dichloro-5-methylthio-pyrimidine are introduced while maintaining the temperature at 60°C. and the mixture is heated for three hours at 80°C.

55 After cooling, the product is extracted with ether and bicarbonate water, washed with water, dried and evaporated to dryness. An oil is obtained which is converted into a salt in methanol by means of hydrobromic acid. It is recrystallised from ethyl acetate. M.p. 140°C.

55

Example 19.

Hydrobromide of 2 - (N - methylanilino) - 4 - (2 - N,N - diisopropylamino - ethoxy)
5-methylthio-6-chloro-pyrimidine

The process is operated as in Example 18 with the same molar proportions, but
5 the pyrimidine derivative is replaced by 2-(N-methylanilino)-4,6-dichloro-5-
methylthio-pyrimidine and the product is recrystallised from an ethanol/ether
mixture. M.p. 132°C.

Example 20.

Dihydrobromide of 2 - (N - methyl - p - toluidino) - 4,6 - di(N - methyl - 4 -
10 piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine (dihydrate).

The operation is as in Example 1 with the same molar proportions but on
replacing the pyrimidine derivative by the 2-(N-methyl-p-toluidino)-4,6-dichloro-
15 5-methylthio-pyrimidine as the starting substance, the dihydrobromide of 2-(N-
methyl-p-toluidino)-4,6-di-(N-methyl-piperidyloxy)-5-methylthio-pyrimidine is
obtained. M.p. 265°C. (recrystallised from ethanol).

5

10

15

20

TOXICOLOGICAL PROPERTIES

The acute toxicity of the compounds according to the invention has been
determined on the CDl mice (Charles River) by intravenous and oral methods. The
LD₅₀ values, calculated by the quantal cumulative method of J. J. Reed and H.
Muench, Am.J.Hyg., 1938, 27, 493, are summarised in the following Table:

Product of Example	Acute toxicity to mice LD 50 mg/kg		
	intravenous	oral	
1	50	about	600
2	56	"	600
3	53		580
4	65	about	600
5	87	over	900
6	79	about	800
7	—	"	675
8	42	"	600
9	59	"	525
10	—	"	270
11	52	"	400
12	50	"	800
13	31	"	600
14	56	"	600
15	35	over	900
16	29	about	600
17	46	"	675
18	130	non-toxic	900
19	insoluble	" "	900
20	—	about "	600

On the whole, the products according to the invention are not very toxic to
mice since, taken orally, some are atoxic at 900 mg/kg and the others have LD₅₀
values between 270 and more than 900 mg/kg, while, taken intravenously, the LD₅₀
values are between 29 and 130 mg/kg.

25

25

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

(I) Hypoglycemic properties

The hypoglycemic properties have been studied on male CD rats (Charles
RIVER) of 200—250 g, in which the glycemia is controlled after 4 days of daily
30 oral treatment. The serum glucose is determined by the method of W. S. Hoffman,
J. Biol. Chem., 1937, 120, 51. Groups of 10 rats exposed are used and the
hypoglycemic activity is expressed by the percentage variation of the average
glycemia of the treated animals with respect to that of the controls. If necessary,
the statistical significance of the difference is determined by the test of the
coefficient "t" of Student. The results are collected in the following Table.

30

35

Product of Example	Hypoglycemic activity in the rat	
	Oral dose in mg/kg	Variation of the glycemia in % in respect to the control
1	300	-38+++
2	300	-20+
3	300	-17+++
4	100	-13+++
5	100	-13+++
6	100	-18+++
8	300	-40+++
9	100	-19+++
11	30	-11+++
12	300	-29+++
16	300	-26+++
17	100	-15+++
18	300	-33+++
19	300	-26+++

Significant of the variations:
 + = significant difference for p=0.05
 ++ = " " " " , p=0.01
 +++ = " " " " , p=0.001

Most of these substances have stronger hypoglycemic properties, especially those of Examples 1, 8, 12, 18, 16 and 19.

(2) Hypolipemic properties

The hypolipemic properties of the products according to the invention have been studied on the CD rats (Charles River) by oral application. The animals, divided into groups of 10, are treated daily by gastric probing either for 4 or 7 consecutive days. Four hours after the last administration, the rats are killed and their blood is collected. The following determinations are then carried out:

- Cholesterolemia=method of J. Levine and B. Zak, Clin. Acta, 1964, 10, 381
- Triglyceridemia=method of G. Kessler and H. Lederer, in "Automation in Analytical Chemistry", L. T. Skeggs, Ed., New York, (1965), p.341.
- Phospholipemia=method of Delsal and Gadjos according to R. Lecoq, Manual of Medical Analyses, Ed. G. Doin, Paris (1962) p.651.

The activities of the substances are evaluated by calculating the percentage variation of the mean amounts of the lipemic parameters of the treated animals with respect to those of the control animals which have only received the administration carrier, and if necessary the statistical significance of the observed differences is determined. With regard to the phospholipids, the doses have been effected on pools of serum corresponding to each treatment group.

The following Table summarises the results obtained.

Product of Example	Percentage variation with respect to the control					
	After 4 days treatment		After 7 days treatment			
	Oral dose mg/kg	Choles-terolemia	Oral dose mg/kg	Choles-terolemia	Trigly-ceridemia	Phospho-lipemia
2	300	-31+++	-	-	-	-
3	50	-33+++				
	200	-53+++	200	-60+++	-84+++	-65
	300	-50+++				
6	100	-32+++	-	-	-	-
15	300	-21+++	-	-	-	-
17	100	-22+++	-	-	-	-

+++ = significant difference for p=0.001

The compounds of these Examples all have powerful hypocholesterolemic properties. Further, that of Example 3 exerts hypolipemic effects which are manifested with a weak dose and extend to cholesterol, triglycerides and phospholipids.

5 (3) Spasmolytic activity

The spasmolytic activities are shown by means of the technique of R. Magnus, Arch. Ges. Physiol., 1904, 102, 123 on the isolated duodenum of rats. The spasmolytic neurotropes inhibit the contractions of the organ caused by acetylcholine, while the musculotropes prevent the spasms induced by barium chloride. The E.C. 50, expressed in mg/litres, are summarised in the following Table:

5

10

Product of Example	Spasmolytic activities on the isolated rat duodenum EC 50 mg/l	
	Neurotrope (versus acetylcholine)	Musculotrope (versus BaCl ₂)
2	8	1.3
4	2	4
5	3	2
6	4.8	10
8	7.7	1.3
9	0.50	0.55
11	1.7	0.60
13	over 10	3.5
15	3.1	7.2
17	2.8	1.1
18	0.14	0.15

15 The products according to the invention have both interesting neurotropic and musculotropic spasmolytic properties. With regard to the neurotropic activities the products of Examples 18, 9, 11, 4, 17, 5 and 15 must be pointed out, while those of Examples 18, 9, 11, 17, 8 and 2 will be noted for the musculotropic effects.

15

(4) Coronarydilatatory activities

20 The technique of Langendorff modified by F. E. Anderson (J. Pharmacol. Exp. Therap., 1948, 91 135.) using isolated rabbit heart allows the products' coronarydilatatory activities to be studied. In this test, the cardiac perfusion liquid contains 0.5 IU/l of post-hypophysis and the administrations are effected directly by injections of under 1 ml/minute in one minute at the level of the aortic cannula. The results are expressed in percentage variation of the coronary flow after affusion of the product to be tested, compared with the initial flow.

20

25

Product of Example	Coronarydilatatory effect	
	Dose in mg/ml	Increase of the coronary flow in %
1	0.010 0.100	+17 +20
9	0.010 0.030 0.100	+20 +64 +116
11	0.010 0.100	+14 +68
13	0.010 0.100	+19 +147
18	0.003 0.010	+33 +76

The products of the Examples 18, 9 and 13 exert more especially interesting coronary dilatatory effects.

(5) Analgesic activities

5 The analgesic activities have been studied with respect to abdominal spasms caused by mice by the intraperitoneal injection of 2-phenyl-1,4-benzoquinone according to E. Siegmund, R. Cadmus and G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 729.

5

The following Table gives the AD 50 values obtained with some of the products according to the invention.

Product of Example	Analgesic activity in mice -AD 50 value mg/kg oral application
18	140
19	65
20	100

THERAPEUTIC APPLICATION

15 The products according to the invention and their pharmaceutically acceptable salts may be used in human therapeutics as hypoglycemic and antidiabetics, as hypolipemics as spasmolytic musculotropes and neurotropes, as vasodilators and in particular coronary dilators and as analgesics.

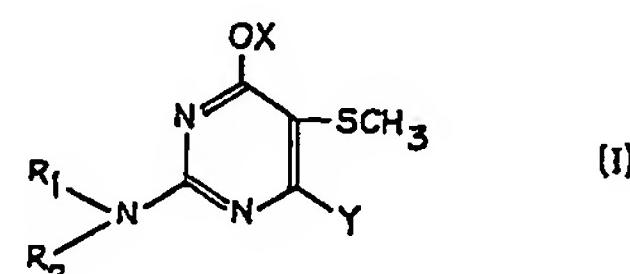
15

20 They may be administered, for example, in the form of compressed tablets, lozenges, gelatine-coated pills, cachets, suppositories, injectable ampoules or drops, in unitary doses which comprise, according to the form and the compound used between 10 mg and 500 mg, according to a daily dose ranging from 50 mg to 2500 mg.

20

WHAT WE CLAIM IS:

1. Compounds of the general formula:



25 in which R₁ and R₂, which may be the same or different, represent alkyl, benzyl or substituted or unsubstituted phenyl groups, or form with the nitrogen atom a heterocyclic group possibly comprising another hetero-atom, X is a dialkylaminoalkyl group or R₃, Y is a chlorine atom or an alkoxy or dialkylaminoalkoxy group or OR₄, R₃ and R₄ are the same or different and represent a saturated nitrogen containing heterocyclic group.

25

30 2. Compounds as claimed in claim 1 in which R₃ is the N-methyl-4-piperidyl group.

30

3. Compounds as claimed in claim 1 or 2 in which R₄ is the N-methyl-4-piperidyl group.

35 4. Compounds as claimed in claim 1, 2 or 3 in which R₁, R₂ and N form a saturated heterocyclic group.

35

5. Compounds as claimed in any of claims 1 to 4 in which R₁, R₂ and N form a heterocyclic group containing also an oxygen atom.

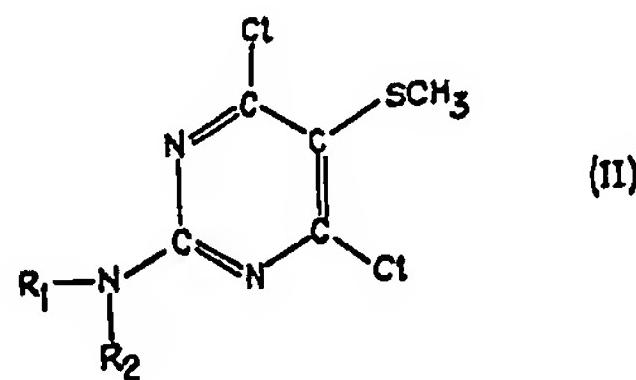
6. Compounds as claimed in any of claims 1 to 5 in which any phenyl group is substituted by up to three substituents.

40 7. Salts of the compounds claimed in any of claims 1 to 6 with pharmaceutically acceptable acids.

40

8. Compounds of the general formula given in claim 1 or salts thereof substantially as herein described with reference to and as illustrated in any of the Examples.

9. A process for the preparation of compounds of the general formula given in claim 1 which comprises reacting a compound of the general formula:



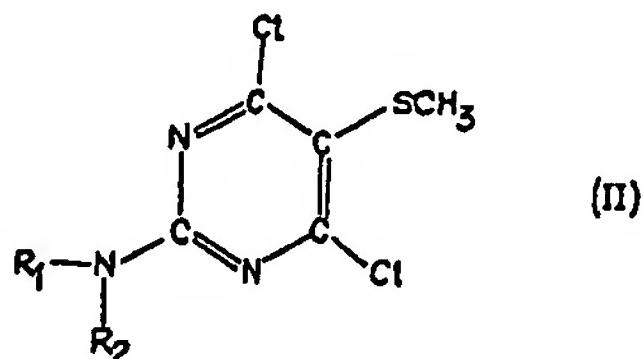
5 with an excess of alcohol of formula X—OH in the presence of caustic potash at a temperature of from 50°C. to 140°C. wherein X, R₁ and R₂ have the same significance as in claim 1.

5

10. A process as claimed in claim 9 in which the reaction is effected at a temperature of from 60°C. to 130°C.

11. A process for the preparation of compounds of the general formula given in claim 1 which comprises, in a first stage, treating a compound of the general formula:

10



15 with a first alcohol at a temperature of from 50°C. to 90°C. and, in second stage, subjecting the derivative obtained in the first stage to the action of a second alcohol at a temperature of from 120°C. to 140°C.

15

12. A process as claimed in claim 11 in which the first stage is effected at a temperature of about 80°C.

13. A process as claimed in claim 11 or 12 in which the second stage is effected at a temperature of about 130°C.

20 14. Medicament comprising a compound as claimed in any of claims 1 to 7 or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

20

W. P. THOMPSON & CO.,
Coopers Buildings,
12 Church Street,
Liverpool L1 3AB,
Chartered Patent Agents.